

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

521

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Mme **CHALLE-CHAMPDEMERLE**

Née le 27 Juillet 1904, à SAINT-DENIS (Ile de la Réunion)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des facteurs de la croissance

Président de Thèse : M. le Professeur NOBÉCOURT

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN 91

1931

126

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

M^{me} **CHALLE-CHAMPDEMERLE**

Née le 27 Juillet 1904, à SAINT-DENIS (Ile de la Réunion)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
des facteurs de la croissance

Président de Thèse : M. le Professeur NOBÉCOURT

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN 91

—
1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANCON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
N.....	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphillographie.
VALLERY - RADOT (Pasteur)....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERER.....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

LEROUX Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique obstétricale.
LAINEL-LAVASTINE. . .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Notaire honoraire,

*Ancien Conseiller privé près le Gouvernement
de l'Île de la Réunion,*

En témoignage de ma profonde affection et de toute ma gratitude.

A MON MARI, DOCTEUR PAUL CHALLE,

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

En souvenir de nos études faites ensemble.

A MA BELLE-MÈRE,

Gage d'affection et de reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Hommage de notre gratitude et de
notre profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR APERT,
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades,
Chevalier de la Légion d'honneur,

qui a été pour nous le meilleur des
maîtres.

Gage de notre reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

1925-1926 : M. LE PROFESSEUR DUVAL ;
 M. LE PROFESSEUR BESANÇON ;
1926 : M. LE PROFESSEUR HALBRON ;

EXTERNAT :

1926-1927 : M. LE PROFESSEUR DELBET ;
1927-1928 : M. LE DOCTEUR HUDELO ;
 M. LE PROFESSEUR LEGUEU ;
1929-1930 : M. LE PROFESSEUR RUDAUX ;
 M. LE DOCTEUR LÆDERICH ;
1930-1931 : M. LE DOCTEUR APERT.

INTRODUCTION

Le problème du développement des êtres organisés est le problème central de la biologie; le jour où nous connaîtrons les mobiles de l'ontogénèse, la vie n'aura pour ainsi dire pas de secret pour nous. C'est dire que nos connaissances sont encore fort peu avancées sur ce sujet. Le but de ce modeste travail n'est nullement la solution de ce problème, aussi nous semble-t-il nécessaire de nous expliquer tout d'abord sur notre sujet.

L'ontogénèse, dit Fauré-Frémiet, comprend deux processus distincts et pour l'étudier on doit examiner :

1° La masse de substances constituant un système organisé;

2° Le degré d'hétérogénéité et la complexité physico-chimique de ce système.

Dans ce travail, nous nous limiterons strictement au premier phénomène, c'est-à-dire à l'accroissement purement *quantitatif* de la masse de l'organisme, en faisant totalement abstraction de sa différenciation. Nous nous rendons parfaitement compte de ce que cette abstraction peut avoir d'artificiel et schématique, mais c'est la seule manière de rendre notre exposé aussi clair que possible.

L'accroissement des êtres vivants, dit le P^r Nobécourt, résulte essentiellement de la multiplication des cellules, et, pour une part, de l'augmentation de leur volume. » Le phénomène de la croissance est donc très simple, considéré d'un point de vue descriptif. C'est lorsque l'on cherche les causes de ce phénomène en apparence si simple, qu'on se rend compte de son immense complexité. On sent combien il peut sembler prétentieux de parler là de *facteurs* de cette multiplication. Il n'y a qu'une *cause* qui nous échappe complètement.

Ce que nous appelons facteurs de la croissance, ce sont en réalité ses *conditions* telles que nous les montre l'observation clinique, l'expérimentation physiologique ou encore l'intervention thérapeutique. Quand nous parlons de la croissance de l'enfant, nous envisageons un phénomène palpable, mesurable et dont les conditions et les facteurs sont plus aisés à étudier que ceux de la multiplication cellulaire.

Dans la plus grande partie de notre travail, c'est de ce point de vue que nous envisagerons la croissance. Si ce point de vue est moins scientifique que l'autre, il est par contre, certainement beaucoup plus pratique. La pratique médicale quotidienne montre la partie immense que l'on peut tirer de la connaissance de ces facteurs certainement grossiers que sont par exemple les sécrétions internes ou les vitamines. Nous ne savons pas si la découverte du grand principe de la multiplication cellulaire se prêterait aussi bien à des applications pratiques.

Après avoir envisagé successivement les facteurs internes et les facteurs externes de la croissance, consi-

dérés de ce point de vue simpliste, nous étudierons néanmoins rapidement, dans la troisième partie de notre travail, les différentes hypothèses qui ont été émises à propos de la multiplication cellulaire.

Il nous semble que des deux points de vue desquels la croissance peut être envisagée, c'est le point de vue grossier, approximatif et souvent inexact qui est le plus intéressant pour le médecin. Il nous montre le plus souvent la pathogénie des troubles de la croissance et surtout il nous donne des armes pour les combattre. C'est donc ce point de vue que nous avons développé, aux dépens peut-être, du point de vue strictement scientifique.

CHAPITRE PREMIER

LES FACTEURS INTERNES DE LA CROISSANCE

La croissance d'un être vivant dépend avant tout d'un principal facteur interne, présent déjà dans l'œuf fécondé, que nous ne pouvons guère appeler autrement que le patrimoine héréditaire. Nous verrons que dans la conception de Brachet, c'est ce seul patrimoine héréditaire qui résume tous les facteurs de la croissance. Il est en effet probable que dès le stade de l'œuf fécondé les caractères de l'être vivant sont déterminés et, si nous possédions des moyens d'investigations assez fins, nous pourrions dire à l'avance si l'enfant sera grand ou petit, gras ou maigre. Mais, comme nous l'avons déjà dit, ce facteur « patrimoine » n'a qu'un intérêt pratique limité. Nous n'avons sur lui aucune action et s'il est prédit que l'enfant sera chétif, nous ne pouvons rien contre ce déterminisme rigoureux.

Il n'en est pas de même pour les facteurs dont nous voulons parler dans ce chapitre. Quelle que soit leur

véritable signification sur laquelle nous reviendrons plus loin, ils constituent dans l'organisme en voie de croissance un véritable régulateur. Nous ne connaissons pas encore tous les détails de son fonctionnement, ni tous les organes qui en font partie, mais ce que nous en connaissons nous est d'une très grande utilité pour comprendre les troubles pathologiques de la croissance et ce qui est plus important, nous permet d'opposer une thérapeutique rationnelle à ces troubles.

Les *facteurs internes* de la croissance ne peuvent être séparés des *facteurs externes* que d'une façon artificielle, mais nécessaire pour la clarté de l'exposition. Il est évident que ces facteurs internes, qu'ils agissent par la voie humorale ou par la voie de l'influx nerveux, sont sous la dépendance étroite de l'alimentation. Les hormones, bien qu'élaborées par l'organisme ne peuvent être fabriquées que si l'alimentation apporte certains éléments ou certains radicaux organiques. (p. ex. l'iode dans la sécrétion thyroïdienne).

Néanmoins, comme le veut l'usage, nous séparerons ici les facteurs internes et nous étudierons successivement les facteurs nerveux et les facteurs endocriniens.

a) *Les facteurs nerveux dans la croissance*

On soupçonne depuis longtemps l'intervention du système nerveux dans les processus d'accroissement tissulaire. Ce problème résume toute la question de l'action trophique du système nerveux, très discutée actuellement. De nombreux auteurs ont signalé des

troubles de la croissance dans les encéphalopathies infantiles d'origine syphilitique (Babonneix), dans le syndrome de Little ou à la suite d'hémorragie méningée obstétricale. L'intervention du système nerveux dans la régulation de la croissance a été remise à l'ordre du jour à la suite des mémorables travaux de Camus et Roussy sur la physiologie des noyaux infundibulo-tubériens. Comme on le sait, ces auteurs ont montré en 1913 que les syndromes jusque-là attribués à l'hypophyse sont en réalité sous la dépendance d'une région nerveuse sus-jacente, de la région infundibulo-tubérienne. Camus et Roussy ont pensé que l'acromégalie et le syndrome adiposo-génital sont consécutifs à des lésions de cette région. Nous verrons dans un instant que cette opinion n'est plus actuellement admise et que depuis les travaux des dernières années l'hypophyse a regagné tous ses droits. Il n'en reste pas moins probable qu'il y a dans le bulbe ou au niveau de la base du cerveau un centre régulateur de la croissance.

Les expériences récentes de Max Aron tendent à établir ce fait avec certitude. Cet auteur étudie l'intervention du système nerveux dans la croissance des têtards de grenouille; pour cela, il pratique deux séries d'expériences: des sections médullaires et des greffes siamoises. La technique des sections médullaires permet d'affirmer à Max Aron qu'il existe, sur le névraxe deux zones particulièrement importantes, une zone cervicale située au niveau du bulbe et une zone caudale située un peu en avant de la terminaison de la moelle. Il semble que la marche normale de

la croissance exige l'intégrité de la communication entre les deux zones. Si l'on coupe la communication, « on constate que la croissance de toute la région située en arrière du niveau de la section se ralentit à l'extrême : c'est qu'elle est désormais privée de l'influx propagé le long de l'axe nerveux et qui tire son origine de la région postérieure de la tête. »

Cette interprétation est confirmée par l'expérience des jumeaux siamois. Max Aron a réussi à greffer par leur extrémité caudale, de façon à ce que leurs deux moelles épinières se continuent l'une avec l'autre sans démarcation aucune. Cependant, « en dépit de cette communauté, chacun d'eux croît comme il l'eût fait isolé : je veux dire que si l'un, par exemple, est plus jeune que l'autre de un, deux jours ou davantage, il reste également plus petit. Tout se passe comme si les influx de croissance propagé respectivement dans le sens cranio-caudal, le long de la moelle de chaque conjoint, ne dépassaient pas leur ligne de jonction. Mais vient-on à sectionner la moelle de l'un d'eux à un niveau quelconque, toute la région située en arrière de la solution de continuité, et soustrait ainsi à l'influx émané de la région du cerveau postérieur, passe sous le contrôle de l'autre larve et, désormais, croît avec la même vitesse que cette dernière et en harmonie avec elle. »

Les expériences les plus anciennes de Mlle Locatelli démontrent également d'une façon péremptoire l'influence du système nerveux sur la croissance. Cet auteur sectionne le nerf sciatique d'un triton et, lui imprimant

un trajet récurrent, fixe son bout central sous la peau du dos. A l'endroit où le nerf a été fixé, il ne tardera pas à se produire une patte surnuméraire.

Nous n'insistons pas sur l'importance de ces expériences en physiologie générale; elles tendent à démontrer la réalité des fonctions trophique du système nerveux qu'on a commencé à lui dénier dernièrement. Au point de vue qui nous occupe, elles montrent que la croissance est réglée par le système nerveux et qu'il existe très vraisemblablement des centres de la croissance, collaborant probablement avec les sécrétions internes.

On discute encore pour savoir si c'est le système nerveux cérébro-spinal ou le système sympathique. Les expériences citées de Mlle Locatelli et de Max Aron tendent à plaider en faveur du système cérébro-spinal, d'autres, de Guyénot et Schotté montrent la prédominance du système sympathique. Tout dernièrement Faldini et Soto-Hall, puis René Simon ont pratiqué chez des jeunes animaux l'exérèse large du sympathique sans troubler le moins du monde la croissance de l'animal. Ce problème reste donc encore en suspens.

Malgré des questions de détails, et malgré l'absence de preuves chez l'homme, il nous semble infiniment probable que le système nerveux est un facteur interne important de la croissance ou tout au moins de la régulation de la croissance.

b) Les facteurs endocriniens de la croissance

Si nous avons tant insisté sur les facteurs de la

croissance, c'est que ceux-ci nous ont paru peu connus et les expériences qui les concernent récentes. Il n'en est pas de même quant aux facteurs endocriniens qui sont pour la plupart très bien étudiés et très connus du public médical à cause des applications pratiques auxquelles ils ont donné lieu. Pour les étudier ici à fond, il nous faudrait largement dépasser les cadres que nous avons fixés à ce travail. Aussi, de propos délibéré, nous passerons rapidement sur les choses classiques, bien connues pour insister davantage sur celles qui sont moins répandues dans le public médical et dont certaines sont dignes d'attention à cause des suggestions pratiques qu'entraîne leur étude.

Il semble admis actuellement sans conteste qu'il y a un appareil régulateur de la croissance, appareil dont dépend l'*harmonie* du développement. Il devient de plus en plus évident, à mesure que l'on approfondit l'étude des hormones régulatrices de la croissance, qu'elles ne sont pas les « causes inéluctables » de la croissance (Max Aron), mais qu'elles exercent une sorte de contrôle sur la croissance partielle des différentes parties de l'organisme. « Si, en effet, — dit Max Aron, — les diverses hormones contrôlent les croissances localement, en portant leur excitation et leur inhibition en des régions ou des tissus différents selon l'hormone agissante, c'est de la combinaison de ces actions partielles que résulte, en définitive, l'équilibre général de la croissance, et c'est pourquoi on le voit compromis lorsqu'une glande endocrine devient déficiente; d'où les dysharmonies qu'entraînent les insuffisances thyroïdienne, hypophysaire, génitale. »

La preuve que les actions hormonales ne sont pas indispensables à la croissance est fournie par le fait qu'aucun syndrome clinique ou expérimental n'a réalisé l'arrêt complet de celle-ci par l'extirpation d'une glande.

Comment agissent les sécrétions internes sur la croissance ? « Le problème de l'accroissement de masse des substances organisées est un problème de métabolisme » déclare Fauré-Frémiet. Or, chacun sait quel rôle primordial jouent les glandes endocrines dans la régulation du métabolisme aussi bien général que local. L'hypothèse la plus vraisemblable sur le mode d'action des hormones de la croissance est celle d'une action régulatrice des échanges de tel ou tel tissu.

Ces quelques notions générales concernant les hormones de la croissance nous ont paru indispensables avant d'aborder l'étude de chacune d'elles.

L'intervention du *corps thyroïde* de la croissance est la plus anciennement connue de toutes les glandes à sécrétion interne. Depuis les premières observations cliniques de Bourneville, puis l'expérimentation de Reverdin, de Kocher, de Moussu, etc., on sait que l'insuffisance thyroïdienne amène des troubles graves de la croissance. Nous n'insistons pas sur les faits bien connus : différentes formes de l'insuffisance thyroïdienne, infantilisme (qui n'appartient pas à notre sujet puisqu'il ne s'agit pas de troubles de la croissance), etc.

A un examen superficiel on pourrait trouver que l'insuffisance thyroïdienne retarde la croissance uniformément, ce qui est en contradiction avec ce que nous avons dit au début de ce chapitre. Il est vrai que selor

le degré de l'insuffisance glandulaire on a affaire à de simples hypotrophies, puis à de véritables nanismes. Mais des travaux récents de M. Nobécourt, mettant en œuvre des mensurations anthropologiques très précises, ont montré que le trouble de la croissance d'origine thyroïdienne consiste surtout en une brièveté des membres, notamment des membres inférieurs. Le buste est relativement long et une certaine corpulence compense en quelque sorte l'insuffisance de la longueur de la taille. Un test important du trouble thyroïdien est l'abaissement variable, mais constant du métabolisme de base.

Il est donc probable que la thyroïde, comme toutes les sécrétions internes, agit sur la croissance par l'intermédiaire de la nutrition. Des expériences de Champy sur le coefficient mitotique chez des larves de grenouille, montrent que l'extrait thyroïdien active les divisions cellulaires dans certaines régions.

Nous n'insistons pas sur les bienfaits de l'opothérapie thyroïdienne dans tous les cas où cette glande semble être en cause. Un fait nous semble intéressant à noter, c'est que l'hyperthyroïdie ne donne jamais d'exagération de la croissance, et que l'opothérapie thyroïdienne n'agit pas en activant la croissance des enfants normaux.

L'action des *parathyroïdes* sur la croissance n'est pas prouvée. Si elle existe elle ne peut être qu'indirecte, par régulation du métabolisme de calcium dont cette glande semble être chargée selon les idées actuelles.

En envisageant le *thymus*, nous ne pouvons plus parler d'hormones, mais d'une autre catégorie de sécré-

tions internes, correspondant à la conception qu'avait Claude Bernard de celles-ci. Selon la conception actuelle, le thymus est considéré comme une sorte de réservoir des nucléoprotéides, tout comme le foie est un réservoir d'hydrates de carbones. On sait que chez l'homme, le thymus s'atrophie au moment où la croissance est achevée. Tout se passe même, comme si le thymus se vidait au fur et à mesure que l'enfant se développe. Mais en dehors de cette coïncidence, les preuves expérimentales nous manquent pour avoir la certitude sur l'intervention du thymus dans la croissance.

La *rate* joue peut-être un rôle analogue ? Les expériences de Ducuing et Soula ont montré que la splénectomie chez les animaux jeunes retarde la croissance. En dehors de cette donnée rien ne montre le rôle de la rate dans la croissance.

On ne sait rien sur l'intervention du *foie* et du *pancréas* dans le développement. On ne connaît aucun fait expérimental à ce point de vue là. Au point de vue clinique, M. Nobécourt a montré que le diabète infantile retardait la croissance dans certains cas.

Il en est à peu près de même des *capsules surrénales*. M. Apert pense que dans certains cas de progéria il y a des lésions du cortex surrénal responsables de ce syndrome. Mais là encore, aucun fait expérimental ne vient appuyer cette hypothèse.

L'intervention des *glandes génitales* semble être soupçonnée depuis longtemps. On sait que les sujets castrés depuis leur enfance arrivent à une sorte de gigantisme, caractérisé par l'allongement démesuré des

membres inférieurs. Il semble donc que les glandes génitales, tout au moins chez le mâle, inhibent la croissance des membres inférieurs au moment de la puberté. Ceci confirme ce que disait Godin sur les rapports de l'accroissement du buste et des membres inférieurs : « La taille doit la plus grande part de son allongement avant la puberté au membre inférieur, après la puberté au buste. »

L'*épiphyse* semble intervenir d'une façon certaine dans le développement. Des faits cliniques (Raymond et Claude, Klippel, M.-P. Weil et Mainvielle etc.) et des faits expérimentaux (Foa) prouvent que l'insuffisance de cette glande entraîne un développement précoce de la fonction génitale et, dans certains cas, une exagération de la croissance. Peut-on de là conclure que l'*épiphyse* sécrète une chalone qui inhibe la croissance de certaines régions ? Cette hypothèse nous semble encore prématurée sous une forme aussi catégorique.

Nous avons laissé en dernier l'*hypophyse* sur laquelle semblent se concentrer tous les travaux actuels. On a décrit plusieurs syndromes hypophysaires qui atteignent la croissance et le développement : l'acromégalie de Pierre Marie, le syndrome adiposo-génital de Babinski-Froehlich, le gigantisme de Brissaud et Meige, l'infantilisme, etc. Après avoir admis que tous ces syndromes dépendaient de l'*hypophyse*, il y eut un revirement pour la majorité des auteurs, après les travaux de Camus et Roussy. Depuis les travaux des auteurs américains, Smith, Allen, Evans et Long etc., l'*hypophyse* redevient à la mode. Tous les auteurs qui ont étudié la question

admettent que l'ablation du lobe intérieur de l'hypophyse retarde la croissance d'une façon évidente et que la greffe ou l'administration d'extrait de ce lobe l'accélère. Ce fait a déjà été vu par Cushing, puis par Aschner, en 1909, mais le succès de la théorie de Camus et Roussy a fait oublier leurs expériences. A partir de 1916, les auteurs américains reprennent les travaux de Cushing et d'Aschner et démontrent d'une façon certaine que le lobe intérieur de l'hypophyse sécrète une hormone activant la croissance et notamment la croissance des extrémités. D'autres auteurs ont montré, en réalisant un syndrome d'hyperpituitarisme expérimental, qu'on peut provoquer le gigantisme et l'acromégalie (Evans et Long, Uhlenhuth, Putnam, Benedict et Teel). Nous n'insistons pas sur l'action du lobe antérieur de l'hypophyse sur les fonctions génitales. Il semble qu'il y ait un certain antagonisme entre les deux actions, et il est probable que cette glande sécrète au moins deux hormones distinctes : l'une activant la croissance, l'autre les fonctions génitales.

Au point de vue pratique, tout semble indiquer que ces notions, encore récentes et mal précisées sont fertiles en applications médicales, cliniques et thérapeutiques. Mais avant d'entrer dans les réalisations, il est nécessaire que l'intervention de l'hypophyse dans les phénomènes de la croissance soit connue du public médical, que nous sachions distinguer les troubles qui sont d'origine hypophysaire et enfin que nous disposions de préparations de lobe antérieur de l'hypophyse d'une activité sûre.

D'autres recherches de l'avenir montreront peut-être l'intervention de l'hypophyse dans des troubles de la croissance que nous appelons actuellement « essentiels », faute de pouvoir leur trouver une pathogénie. Ceci est d'autant plus probable que, s'il est permis d'établir une hiérarchie parmi les sécrétions internes, le lobe antérieur de l'hypophyse apparaît comme un véritable régulateur de tout le système endocrinien, comme « le moteur des sécrétions internes ». C'est également l'hypophyse qui établit l'union entre l'action du système nerveux et l'action des hormones. On sait, depuis les travaux de Rémy Collin, que très vraisemblablement l'hypophyse est en relation fonctionnelle intime avec les noyaux végétatifs de la base du cerveau, assurant ainsi la collaboration du système endocrino-végétatif en vue de la régulation de la croissance.

En somme, la croissance est réglée par toute une série de glandes à sécrétion interne parmi lesquelles il convient d'établir trois catégories, d'une façon schématique :

1° Glandes sécrétant une substance activant la croissance : hypophyse, thyroïde ;

2° Glandes sécrétant une substance empêchant la croissance : glandes génitales, épiphyse ;

3° Glandes fournissant des matériaux à l'édification de nouveaux tissus : thymus et peut-être rate.

CHAPITRE II

LES FACTEURS EXTERNES DE LA CROISSANCE

Il est évident que l'œuf fécondé ne peut se diviser que si, d'une part, le milieu lui offre les substances nutritives nécessaires au développement et d'autre part s'il est mis dans des conditions physiques favorables à ce développement. Il y a donc un ensemble de conditions ou même de facteurs externes de la croissance. Nous disons-là facteurs dans le sens propre du mot, car, comme nous le verrons, les conditions externes sont autrement plus impérieuses que celles que nous avons envisagées dans le chapitre précédent. En effet, il n'y a pas de facteur interne dont la suppression inhibe complètement la croissance, alors que nous verrons des facteurs externes dont la privation rendra la croissance absolument impossible. Nous diviserons les facteurs externes en facteurs chimiques ou facteurs alimentaires et en facteurs physiques.

a) *Les facteurs alimentaires*

« Croître signifie édifier des tissus nouveaux, et il est bien évident que les matériaux utilisés à cette fin, l'organisme ne peut les trouver que dans son alimentation. » Cette phrase de Randoïn et Simonnet permet de comprendre qu'un organisme insuffisamment alimenté peut ne plus s'accroître. Le problème alimentaire de la croissance est en réalité extrêmement complexe et nous sommes loin encore de le connaître dans tous ses détails. On sait que tout être vivant consomme pour son entretien une certaine quantité d'aliments lui fournissant l'énergie nécessaire aux combustions. Or, chez l'être en voie de croissance, aux besoins d'entretien s'ajoutent des besoins de la croissance. On peut considérer que les êtres jeunes emmagasinent une certaine quantité d'énergie, appelée énergie de croissance. Le calcul de cette énergie de croissance est extrêmement difficile, car « la masse totale, la surface de l'organisme en voie de croissance varient constamment dans le temps. » (Randoïn et Simonnet).

Et jusqu'ici nous avons eu en vue le seul côté énergétique de la question alimentaire. On sait actuellement qu'il ne suffit pas de donner une certaine quantité d'énergie, calculée en calories, mais que la qualité des aliments intervient, leur équilibre et leur composition chimique. On sait qu'il y a des substances alimentaires *minimales*, caractérisées par le fait que si l'apport nutritif n'en comporte pas le minimum nécessaire, l'organisme cesse de s'entretenir ou de croître.

Le problème alimentaire de la croissance comporte donc trois points distincts : l'apport énergétique, l'équilibre alimentaire et les substances minimales. Nous les envisagerons successivement.

Les *besoins d'énergie* de l'être en voie de croissance sont, comme nous l'avons déjà vu, très difficiles à déterminer. L'énergie totale, fournie par un aliment, par exemple le lait, est utilisée pour la plus grande part à l'entretien et pour une autre part à la croissance. Or, l'énergie nécessaire à l'entretien augment chaque jour au fur et à mesure que la masse et la surface du sujet s'accroissent. On n'a pas encore établi de loi mathématique pour le calcul de la consommation d'énergie chez le nourrisson. Très grossièrement on peut dire qu'un nourrisson de un an, sur les 480 calories que lui fournit un litre lait, utilise 240 pour son entretien et 60 pour sa croissance.

D'après une série de travaux de Terroine et de ses collaborateurs, le rendement énergétique des aliments, — envisagé du point de vue spécial de l'énergie de croissance, — est très différent selon la nature chimique de l'aliment et selon l'espèce animale ou végétale envisagée. Ainsi les hydrates de carbone sont supérieurs aux graisses, et parmi les hydrates de carbone il y a des divergences considérables d'un sucre à l'autre. De même il n'est pas indifférent que l'azote soit fourni sous une forme ou sous une autre : l'azote aminé et ammoniacal donne un rendement notablement supérieur à celui de l'azote nitrique, chez les végétaux supérieurs. On pourra ainsi multiplier les exemples, mais l'intérêt

médical de la question est encore trop lointaine, l'expérimentation n'ayant pas été faite chez l'homme ni même chez les mammifères.

Ce qui ressort de ces travaux, encore trop récents pour être susceptibles d'utilisation pratique, c'est que la spécificité des substances alimentaires prime sur leur valeur énergétique calculée à priori. Il n'en reste pas moins vrai que pour assurer à un organisme une croissance normale, il est indispensable de lui fournir une certaine quantité d'énergie, toujours supérieure, toutes choses égales d'ailleurs, à celle que nécessite l'entretien d'un organisme adulte arrivé au terme de sa croissance.

La question des *équilibres alimentaires* est encore trop peu avancée pour franchir les laboratoires et entrer dans le domaine pratique. On sait, depuis que les physiologistes se servent de milieux artificiels pour faire vivre ou pour perfuser des organes, que les corps qui composent un milieu vital doivent s'y trouver dans une proportion définie, ne variant que dans des limites très étroites. Si l'on connaît actuellement, très exactement la composition du milieu le plus favorable pour maintenir en vie et pour faire fonctionner les principaux organes, on connaît mal l'équilibre alimentaire proprement dit. On a bien essayé d'établir des rapports partiels, tels le rapport Ca/P, si important dans le rachitisme, ou le rapports, peut être important au point de vue de la net: vitamine B/glucides. Le dernier venu de ces rapports, peut être important au point de vue de la croissance, et celui des matières minérales totales/glucides digestibles totaux dont l'optimum serait 1/9,7 (Randoin, Alquier, Asselin et Charles).

Au point de vue pratique ces équilibres ne semblent pas aussi importants qu'on pourrait le croire. D'abord, parce que l'alimentation habituelle, comme l'expérience de l'humanité le montre, est probablement bien équilibrée. Puis, même s'il y a des défauts d'équilibre, il s'agit tout au plus d'une perte d'énergie, car en définitif, la plus grande masse des substances alimentaires est *interchangeable* dans une assez large mesure ne serait-ce qu'au prix d'un travail chimique supplémentaire imposé à l'organisme. Protides, glucides, lipides se transforment aisément les uns dans les autres et l'équilibre finalement se retrouve. Si l'on connaissait l'équilibre d'avance on économiserait simplement l'énergie que nécessitent les transformations.

Si ce raisonnement est vrai pour les substances que nous avons qualifiées d'interchangeables, il est entièrement faux pour les substances minimales qui ne sont interchangeables en aucun cas et dont la présence nécessite certainement un équilibre jusqu'ici inconnu.

L'histoire des *substances minimales*, assez récente, est en ce moment en pleine étude. On sait depuis les travaux du botaniste Liebig, vers le milieu du siècle dernier, que les plantes cessent complètement de s'accroître en milieu artificiel si le taux de certains corps s'y abaisse au-dessous d'un minimum. Divers travaux beaucoup plus récents ont montré que la loi du minimum de Liebig est une loi extrêmement générale et elle régit tous les accroissements tissulaires.

Les matières minérales en tant que substances minimales de la croissance ont été très peu étudiées chez les

animaux. Ceci pour la raison qu'il est impossible d'établir des régimes carencés en sels minéraux. Par contre, chez les végétaux où il est très facile, dans les milieux de cultures artificiels (genre liquide de Raulin), de supprimer tel ou tel élément on connaît exactement à partir de quel taux la carence en un élément empêche la croissance. Les quelques études qui ont été faites sur les animaux concernent le fer (Bunge, Lapicque, etc.), le zinc (G. Bertrand et Vladesco), le calcium et le phosphore (Pappenheim). Il n'est pas douteux qu'on arriverait à des résultats très intéressants et tout à fait imprévus en étendant ces recherches sur tous les éléments banaux (Na, K, Mg, etc.).

Il ne semble pas que parmi les hydrates de carbone il y ait des substances minimales. On sait que cette catégorie de corps peut se fabriquer aux dépens des graisses.

Parmi les corps azotés, il y a une catégorie très intéressante de substances minimales qui sont les acides aminés. Depuis les travaux d'Osborne et L. Mendel, on sait que la croissance des animaux s'arrête complètement si l'on ne leur donne pas de la *lysine*. Un autre acide aminé, le tryptophane est indispensable au maintien de la vie. Randoïn et Simonnet divisent les acides aminés en deux catégories : ceux dont la synthèse peut être faite par l'organisme animal et ceux qui ne sont pas synthésiables (lysine, cystine, tryptophane, histidine, arginine, etc.)

On comprend aisément que les radicaux organiques dont la synthèse ne peut être faite par l'organisme se

comportent exactement comme les éléments simples. Il est aussi impossible à l'organisme animal de fabriquer de la lysine que de créer du fer quand l'alimentation ne lui en apporte pas.

Désormais cet aspect du problème alimentaire de la croissance nous apparaît sous un jour nouveau. L'alimentation a un double rôle : celui d'apporter des substances énergétiques et celui de fournir les matériaux nécessaires à l'édification de nouveaux tissus. En ce qui concerne les corps azotés nous pouvons dire avec Randoïn et Simonnet que « l'organisme a besoin de protéiques utilisés renfermant tous ces acides animés indispensables et il faut, de plus, que la quantité de chacun de ces derniers soit suffisante, ou plutôt qu'un certain équilibre pondéral existe entre eux, afin que l'utilisation atteigne son maximum. Le besoin d'azote est évident pour l'organisme en voie de croissance, qui doit faire une énorme synthèse d'albumines spécifiques. ».

Parmi les lipides chimiquement définis on ne connaît pas de substances minimales. Aussi toute notre attention doit être attirée sur des corps que l'on range dans la catégorie des corps gras à cause de leur caractère de solubilité : les *vitamines lipo-solubles*. Parmi celles-ci, la vitamine A est le type de la vitamine de croissance. La suppression complète de cette vitamine dans le régime des jeunes animaux détermine une inhibition absolue dans la croissance aboutissant rapidement à la mort. Nous ne nous engageons pas dans des discussions récentes concernant la constitution chimique de cette vitamine, sa parenté avec la carotine, etc. Chacun sait

que la vitamine A se trouve dans le lait, dans le beurre, dans l'huile de foie de morue, dans certains fruits, etc. Nous ne savons rien de la façon dont agit la vitamine A. Apporte-t-elle comme les acides aminés, des matériaux pour l'édification tissulaire ? Agit-elle comme un catalyseur ou joue-t-elle un rôle analogue à celui des hormones ? Rien ne permet actuellement de répondre à cette question. La petite quantité nécessaire pour agir serait à priori contraire à l'idée de vitamine, substance nutritive, mais l'argument n'est pas décisif. Randoïn et Simonnet semblent persuadés de l'identité entre hormones et vitamines au point de vue de leur mode d'action, au point de proposer d'appeler les vitamines des exhormones.

Le facteur liposoluble D n'intervient dans la croissance que d'une façon indirecte, en facilitant la fixation du calcium ce qui est évidemment la condition la plus importante de l'accroissement squelettique. Il y a là une analogie d'action frappante avec l'hormone parathyroïdienne.

Les facteurs hydro-solubles B et C ont une influence beaucoup moins marquée sur la croissance. Leur privation amène bien un ralentissement de celle-ci, mais ce ralentissement est bien imputable aux troubles généraux que détermine la carence en ces vitamines.

Quelles sont les conclusions pratiques que l'on peut tirer de l'étude des facteurs alimentaires de la croissance ? Certes, elles sont très nombreuses et au point de vue de l'étiologie des troubles de la croissance et au point de vue de leur traitement. Il est difficile de s'imaginer

une carence absolue de n'importe laquelle de ces substances, car le lait en contient en quantité suffisante, sauf peut-être de fer. On a cependant montré, en particulier Mouriquand et l'école lyonnaise, qu'il y a chez l'enfant des états de précarence, surtout bien caractérisés pour la vitamine C. Parmi les troubles de la croissance « essentiels », il est difficile de montrer l'étiologie alimentaire, celle-ci ne semble intervenir qu'à titre secondaire sur un terrain qui s'y prête.

Au point de vue thérapeutique, les idées nouvelles en diététique ont porté beaucoup de fruits. Nous savons maintenant que certains aliments sont indispensables au bon développement d'un enfant et, il nous semble, qu'on pêche plutôt par excès de suralimentation que par excès de diète. Ces derniers temps il est même venu des doutes à certains auteurs sur la valeur alimentaire du lait. Hamburger, Epstein, M. Renaud et d'autres auteurs ont montré qu'il y avait avantage à varier l'alimentation des nourrissons très tôt et ces auteurs ont obtenu des résultats expérimentaux et thérapeutiques avec des viandes viscérales riches en acides aminés et en vitamines.

b) *Les facteurs physiques*

Nous serons très brefs sur ces facteurs, encore peu connus, et qui pour cette raison nous apparaissent peu importants. Tous ces facteurs sont de la catégorie des radiations qu'il s'agisse de radiations thermiques, lumineuses, ultra-violettes ou des rayons X.

La *température* n'intervient pratiquement pas chez

les homéothermes, et partant, chez l'homme. Chez les animaux poikilothermes, le refroidissement ralentit la nutrition et de même la croissance. L'élévation thermique accélère ces processus jusqu'à un maximum. Terroine et Wurmser ont d'ailleurs démontré que d'une façon générale « l'énergie utilisable des réactions impliquées dans les phénomènes biologiques ne varie pas sensiblement dans l'intervalle de température compatible avec la vie. » Des expériences de Barthélémy et Bonnet sur la croissance des œufs fécondés de grenouille ont vérifié cette loi pour la croissance.

La *lumière solaire* active la croissance, mais surtout la privation de lumière solaire la retarde. En effet, d'après Trélat-Richet, la croissance des enfants normaux ne semble pas être influencée par les ultra-violets qui sont, comme on le sait aujourd'hui, la partie active du spectre solaire. L'action des rayons ultra-violets sur la croissance soulève des quantités de problèmes très intéressants à propos de l'action des stérols irradiés, sur la radiation mitogénétique etc., dont nous mentionnons l'essentiel dans le chapitre suivant.

On sait que les rayons X activent la croissance d'un tissu à petite dose et l'inhibent à dose forte. Mais nous ne pouvons parler là d'un facteur physiologique.

L'étude des facteurs externes de la croissance nous a montré ceux-ci très différents des facteurs internes. Alors que ces derniers n'avaient aucun caractère impérieux et absolu, les facteurs externes semblent être de vrais facteurs; la suppression de l'un d'eux entraîne l'arrêt complet de la croissance.

CHAPITRE III

HYPOTHESES SUR LE MÉCANISME DE LA CROISSANCE

Nous avons commencé notre travail en disant que le phénomène de croissance se résume en dernière analyse à une augmentation du volume et une multiplication cellulaires. Il semble donc que le mécanisme de la croissance peut être élucidé par l'étude physiologique de la cellule. Pourquoi la cellule se multiplie-t-elle ? Spencer fut le premier qui pensa que l'évolution naturelle de toute cellule est d'atteindre une certaine taille, puis, sous la poussée d'une tension hypothétique, de se diviser. Driesch est venu ensuite formuler sa loi sur la constance de la limite supérieure de la taille cellulaire pour une espèce et pour un tissu donné. Hertwig, considérant les phénomènes nucléaires importants qui se passent au moment de la division, pense que la cause intime de la division cellulaire est dans les rapports de la masse du protoplasma et du noyau. Il

crée le rapport nucléo-plasmatique N/P dont les modifications détermineraient la division cellulaire. J. Loeb a transporté le problème sur le terrain chimique : il pense que le noyau effectue la synthèse des nucléines aux dépens du protoplasma et une fois cette synthèse ayant atteint son terme, la division se produit. Schaeffer et Le Breton ont établi, plus récemment un véritable rapport nucléo-plasmatique chimique, en dosant les nucléines et les albumines totales d'un organisme entier à plusieurs phases du développement. Au cours de la croissance le rapport nucléo-plasmique ainsi compris décroît d'une façon continue. Tout se passe comme s'il y avait deux phénomènes inverses au point de vue chimique : la formation des nucléines aboutissant à la division, et le développement de la cellule caractérisé par la synthèse des albumines aux dépens des nucléines.

Est-ce là le substratum chimique de la croissance, il n'est guère possible actuellement de l'affirmer. Plus récemment, certains faits tendent à montrer que ce phénomène biologique a un substratum physique. Gurwitsch, en 1923, a montré que des tissus végétaux ou animaux, voire des cultures microbiennes, en voie de multiplication, émettent des radiations qui activent à distance la division cellulaire d'autres tissus. Cette induction mitogénétique a été prouvée par de nombreux auteurs, notamment en France par les travaux de Magrou et de ses collaborateurs. Une analyse soignée du phénomène a montré que la cause de l'induction est d'ordre chimique et que certaines réactions chimiques étaient capables d'émettre des radiations analogues. La

nature de ces rayonnements a été découverte par Gurwitsch et confirmée par Reiter et Gabor; il s'agirait de rayonnements ultra-violets. Ces faits sont encore trop récents pour permettre de conclure à quelque chose et il nous faut avouer que nous ne savons rien sur le vrai mécanisme de la croissance. Brachet, déclinant toutes ces explications mécanistes, pense que l'accroissement futur d'un organisme est inscrit déjà dans l'œuf. Des expériences fort impressionnantes de l'auteur viennent confirmer cette théorie. En réalisant en un point déterminé de l'œuf des lésions, il y aura chez l'animal adulte des anomalies de développement localisées.

Mais il ne s'agit pas de chercher la philosophie de la croissance; il se peut très bien, il est même probable que tous les caractères individuels sont étroitement déterminés dès le stade de l'œuf fécondé. Ce déterminisme par le patrimoine héréditaire n'exclut nullement un mécanisme physico-chimique. Ce mécanisme obscur dès ses débuts, devient un peu plus clair par la suite, par l'apparition du système régulateur dont nous parlions dans notre premier chapitre.

La croissance globale d'un organisme est la résultante des croissances partielles. On a établi à ce point de vue là plusieurs classifications dont celle de Bizzozzero nous semble la plus claire. Cet auteur distingue :

- 1° Des éléments essentiels, comme le tissu nerveux;
- 2° Des éléments stables, comme la cellule hépatique;
- 3° Des éléments labiles, comme le sont tous les épithéliums.

Chaque groupe de tissus se développe à des stades

divers et avec des vitesses diverses; mais « s'il est vrai que les parties de l'organisme de développent inégalement, elles ne se développent cependant pas chacune pour son compte, d'une manière indépendante. Elles réagissent les unes sur les autres plus ou moins étroitement. » (Randoin et Simonnet). Or, c'est là précisément le rôle du système régulateur nerveux et hormonal, établissant le lien fonctionnel entre les diverses parties de l'organisme. Max Aron pense que le système régulateur nerveux et le système hormonal ne fonctionnent pas en même temps. Il y a un stade nerveux, puis un stade hormonal. Peu importe pour l'interprétation générale des phénomènes.

Il nous semble que ce système régulateur n'est que l'instrument du principe héréditaire qui est la cause ultime de la croissance. S'il est prédit qu'un enfant sera grand et mince, sa croissance sera réglée, par ce système régulateur dans ce sens-là.

Quel est le rôle joué par les facteurs externes? On peut supposer que toute modification qu'ils apportent est pathologique. Des conditions alimentaires et physiques normales ne modifient nullement la croissance prévue par le patrimoine apporté par l'œuf fécondé. Si, accidentellement, les conditions extérieures se modifient, il est évident que le plan de croissance préétabli en sera influencé. Il en est de même des influences pathologiques qui peuvent agir sur le système régulateur neuro-endocrinien.

Quels qu'abstrais que ces raisonnements puissent paraître, ils ont un intérêt pour le médecin. Ils permet-

tent de dire qu'actuellement toutes les armes que nous possédons contre les troubles de la croissance, ne sont valables qu'en tant que médicaments. Il n'y a pas intérêt à corriger les croissances qui ne sont pas pathologiques fussent-elles légèrement au-dessous ou dessus de la normale. Il faut que nous comprenions que tout l'arsenal opothérapique et vitaminique ne sert qu'à régulariser des troubles pathologiques.

VU : *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

VU : *Le Président,*
NOBÉCOURT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- APERT : *La croissance*, Paris, Flammarion.
- APERT : *Les enfants retardataires*, Paris 1902.
- APERT : Médications générales de la croissance. In *Traité de Thérapeutique de Gilbert et Carnot*.
- APERT et ROBIN : La progeria, ses variétés cliniques. *Presse Méd.* 1927, n° 28.
- M. ARON : *Vie et Reproduction*, Paris, Masson, 1929.
- M. ARON : Les facteurs internes de la croissance. *Revue fr. d'endocrinologie*, 1929, t. 7, p. 269.
- BARTHÉLEMY et BONNET : L'énergie de la croissance. *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1926, p. 1071.
- G. BERTRAND et VLADESCO : Influence du zinc sur la croissance. *C. R. Acad. Sciences*, 1921, t. 173, p. 84.
- BIZZOZZERO : *Arch. per le Sc. Med.* 1884, t. 18, p. 245.
- BRACHET : *L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse*, Paris, Doin, 1917.
- CHAMPY : La croissance, au point de vue histologique. In *Traité de Physiologie* de Roger et Binet, t. 11.
- DUCUING et SOULA : Sur la physiologie de la rate, *C. R. Soc. Biol.*, 20 décembre 1924.
- EVANS et LONG : The effect of anterior lobe administered intra-peritoneally upon growth and maturity and the oestruscycle of the rat. *Anatomical Record*, 1926, t. 32, p. 206.

- FALDINI et SOTO-HALL : *La chirurgie degli origini di movimento*, 1928, t. 12, p. 304.
- FAURÉ-FRÉMIET : *La cinétique du développement*, Paris, 1925.
- GODIN : A propos de la croissance. *C. R. Acad. Sc.* 1914, t. 159, p. 99.
- GURWITSCH : *Protoplasma*, 1929, t. 6, p. 449.
- HERTWIG : *Wechselverhältnisse von Kern und Protoplasma*, Munich, 1903.
- LAPICQUE : *Sur le fer des organismes jeunes*, 1896, t. 48, p. 760.
- LESNÉ et L. BINET : La croissance au point de vue physiologique. In *Traité de Physiologie* de Roger et Binet, t. 11.
- LESNÉ et CLÉMENT : *Les régimes du nourrisson*, p. 95.
- J. LOEB : *La conception mécanique de la vie*, Paris, Alcan, 1926.
- MAGROU : Les actions à distance en biologie. *Presse Méd.*, 1^{er} avril 1931.
- MOURIQUAND : Considérations pratiques sur les maladies par carence. *Monde Méd.*, 1927, p. 594.
- NOBÉCOURT : *Les enfants trop petits*. Paris, 1929.
- NOBÉCOURT : Leçon inaugurale. *Presse Méd.*, 19 février 1921.
- NOBÉCOURT : *Clinique médidale des enfants. Troubles de la nutrition et de la croissance*. Paris, 1926.
- NOBÉCOURT : *Les syndromes endocriniens dans l'enfance et dans la jeunesse*. Paris, 1923.
- NOBÉCOURT et H. JANET : Le métabolisme basal dans les retards de croissance des enfants. *Presse Médicale*, 3 août 1922.
- OSBORN et L. MENDEL : *Journ. of am. Med. Assoc.* 1905, t. 65, p. 1539.
- PUTNAM, BENEDICT et TEEL : Studies on acromegaly. *Arch. of Surg.*, 1929, t. 18, p. 2708.
- RANDOIN, ALQUIER, ASSELIN et CHARLES : *Acad. Sc.*, 1925, t. 180, p. 2063.

- RANDOIN et SIMONNET : *Les données et les inconnues du problème alimentaire*. Paris, 1927.
- RANDOIN et SIMONNET : Hormones et vitamines. *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1927, p. 745.
- REITER et GABOR : *Zelltheilung und Strahlung*. Berlin, 1928.
- RENAUD : Développement et croissance de chiens élevés avec un lait artificiel renfermant des protéines viscérales. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 103, p. 232.
- SCHAEFFER et LE BRETON : *Variations bio-chimiques du rapport nucléo-plasmatique au cours du développement embryonnaire*. Paris, 1923.
- SIMON : Innervation sympathique et croissance. *C. R. Soc. Biol.* 1930, t. 103, p. 709.
- SIMONNET : *Le facteur lipo-soluble A, la croissance et la reproduction*. Paris, 1925.
- SMITH : The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. *J. of. amer. med. ass.* 1927, t. 88, p. 158.
- SPENCER : *Principles of Biology*, 1860.
- TERROINE, TRAUTMANN, BONNET et JACQUOT : L'énergie de croissance IV. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1925, p. 4 61.
- TERROINE et WURMSER : Influence de la température sur l'utilisation du glucose. *C. R. Ac. Sciences*, 1921, t. 173, p. 182.
- TRÉLAT-RICHET : Actinothérapie et croissance. *Journ. Méd. fr.* 1928, p. 175.
- VINCENT : L'énergie de croissance V. *Bull. Soc. biol.*, 1926, p. 330.
-

